(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/087647 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000783

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2004 (29.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/03812 28 mars 2003 (28.03.2003) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BIGOT, Antony** [FR/FR]; 8, rue Jean Rostand, F-91300 Massy (FR). **CHEVE, Michel** [FR/FR]; 3, rue Paul Belmondon, F-91450 Soisy sur Seine (FR). **EL AHMAD, Youssef** [FR/FR]; 11, avenue de Verdun, F-94000 Creteil (FR). **MALLERON, Jean-Luc** [FR/FR]; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). **MARTIN, Jean-Paul** [FR/FR]; 14, avenue de l'agent Sarre, F-92700 Colombes (FR). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay Malabry (FR). **PANTEL, Guy** [FR/FR]; 12, rue Jean-Baptiste Clément, F-94510 La Queue en Brie (FR). **RONAN, Baptiste** [FR/FR]; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR). **TABART, Michel** [FR/FR]; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). **VIVIANI, Fabrice** [FR/FR]; 46, rue Jules Fossier, F-95380 Louvre (FR).

(74) Mandataire : **DAVID, François**; Aventis Pharma S.A., Direction des Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

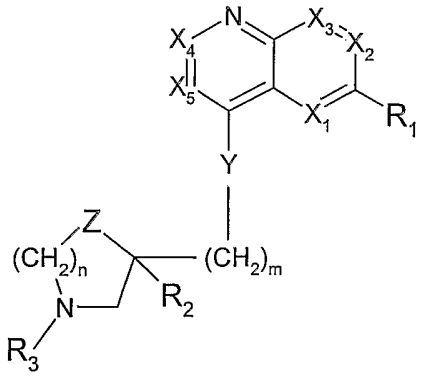
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 4-SUBSTITUTED QUINONOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHODS AND INTERMEDIATES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDES ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns 4-substituted quinoline derivatives active as antimicrobial agents, of general formula (I), wherein: X_1, X_2, X_3, X_4 and X_5 respectively represent >C-R'$_1$ to >C-R'$_5$, or not more than one represents N; Y represents CHR, CO, CROH, $CRNH_2$, CRF or CF_2, R being hydrogen or alkyl; m is 1, 2, or 3 and n is 0, 1 or 2; Z is CH_2 or Z represents O, S, SO, SO_2 and, in that case, n is equal to 2; R_2 represents $-CO_2R$, $-CH_2CO_2R$, $-CH_2-CH_2CO_2R$, $-CH_2OH$ or $-CH_2-CH_2OH$, R being as defined above; R_3 represents phenyl, heteroaryl or alk-R°$_3$, wherein alk is an alkyl and R°$_3$ represents various groups, optionally oxygenated, sulphured or aminated, in their enantiomeric or diastereoisomeric forms or mixtures thereof, and optionally in their syn or anti forms or mixtures thereof, as well as their salts.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale : qui sont actifs comme anti-microbiens, dans laquelle : X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement >C-R'$_1$ à >C-R'$_5$, ou bien l'un au plus représente N, Y représente CHR, CO, CROH, $CRNH_2$, CRF ou CF_2, R étant Hydrogène ou alcoyle, m est 1, 2 ou 3 et n est 0,1 ou 2, Z est CH_2 ou Z représente O, S, SO, SO_2 et, dans ce cas, n est égal à 2, R_2 représente $-CO_2R$, $-CH_2CO_2R$, $-CH_2-CH_2CO_2R$, $-CH_2OH$ ou $-CH_2-CH_2OH$, R étant tel que défini plus haut, R_3 représente phényle, hétéroaryle ou alk-R°$_3$, où alk est alcoyle et R°$_3$ représente divers groupements, le cas échéant oxygénés, soufrés ou aminés, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou leurs mélanges, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

WO 2004/087647 A2

KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

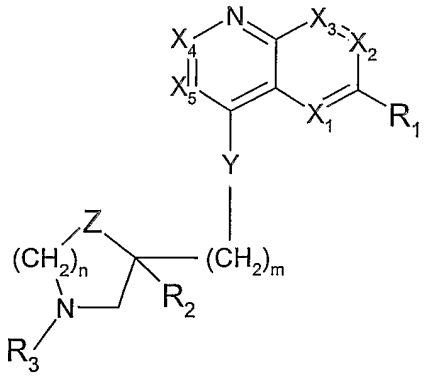
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE QUINOLEINES-4-SUBSTITUEES, LEURS PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

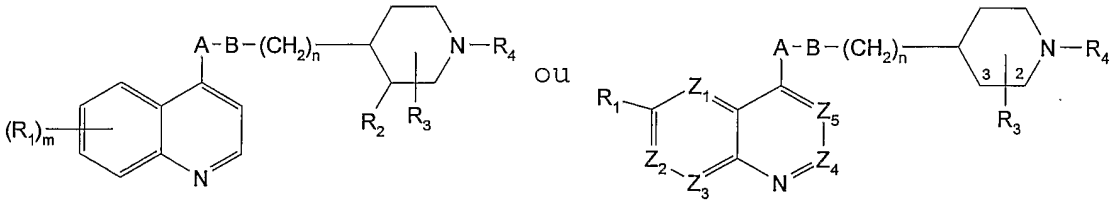
La présente invention concerne des dérivés de quinoléines-4-substituées de formule générale :



(I)

qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leurs procédé et intermédiaires de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcènyloxycarbonyle, alcènylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle, R_4 est un groupe $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcènyle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement

substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR_{11}, CR_6R_7 pour lequel R_6 et R_7 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcènyle, alcènylcarbonyle, hydroxy, amino, et Z_1 à Z_5 sont N ou CR_{1a} ...

D'autres demandes, notamment WO 00/21952, WO 00/21948, WO 01/07432, WO 01/07433, WO 03/010138, ou encore WO 02/40474 ou WO 02/072572 décrivent d'autres dérivés de 4—quinolyl propyl) pipéridines, substituées notamment en 3 ou disubstituées en 4, actifs dans le même domaine. La demande européenne EP 30044 décrit par ailleurs des dérivés apparentés, actifs dans le domaine cardiovasculaire.

Aucun dérivé de cette nature dont le cycle pipéridine a été modifié comme dans ceux de formule (I) ci-dessus n'a été décrit à ce jour.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les composés de formule générale (I) dans laquelle :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement >C-R'_1 à >C-R'_5, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont

l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme précédemment,
ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthyloxy, ou bien R_1 peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m+1}$ ou $-OC_mF_{2m+1}$ pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'_5 peut également représenter trifluoracétyle ;

m est égal à 1, 2 ou 3 ;

n est égal à 0,1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, CO, CROH, $CRNH_2$, CRF ou CF_2, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C_{1-6}) ;

Z représente un groupe CH_2, ou bien Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un groupe SO ou un groupe SO_2 et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

R_2 représente un radical $-CO_2R$, $-CH_2CO_2R$, $-CH_2-CH_2CO_2R$, $-CH_2OH$ ou $-CH_2-CH_2OH$, R étant tel que défini plus haut ;

R_3 représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)$_2$, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle)$_2$, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle,

phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino-alcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxy-carbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou, le cas échéant, dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle, ou bien $R°_3$ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonylalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylsulfinylalcoyle, hétéroarylsulfonylalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle,

N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien $R°_3$ représente un radical $-CF_2$-phényle ou $-CF_2$-hétéroaryle mono ou bicyclique,
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonyl-alcoyle,
étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que leurs sels, sont de très puissants agents anti-bactériens.

Il est entendu que lorsque les radicaux représentent ou portent un atome d'halogène, celui-ci est choisi parmi fluor, chlore, brome et iode, et est de préférence le fluor.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétéroaryle mono ou bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényle, benzofuranyle indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle,

quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, quinazolyle, quinoxalyle, benzoxazolyle et benzimidazolyle, éventuellement substitués par les substituants cités ci-dessus.

Parmi les composés de formule générale (I), on peut notamment citer ceux dans lesquels
X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont tels que définis ci-dessus,

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;
Y représente un radical CH_2, CHOH, CHF, $CHNH_2$ ou C=O ;

m est égal à 1 ;

n est tel que défini précédemment ;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini précédemment, et

R_3 représente un radical alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente alcoyloxy, alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)$_2$, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl, N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), -NRaRb ou -CO-NRaRb

pour lesquels Ra et Rb sont définis comme plus haut, ou bien $R°_3$ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthio-alcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien $R°_3$ représente un radical $-CF_2$-phényle ou $-CF_2$-hétéroaryle mono ou bicyclique, étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués comme envisagé plus haut,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, et plus particulièrement ceux dans lesquels

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement >C-R'_1 à >C-R'_5,

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

Y représente un radical CH_2, CHOH, CHF, $CHNH_2$ ou C=O ;

m est égal à 1 ;

n est tel que défini précédemment;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini plus haut, et

R_3 représente un radical alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, (les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques) ou bien R_3 représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle, hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthio(les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle,
ou bien $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl amino-alcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, les parties hétéroaryles citées ci-avant étant mono ou bicycliques,
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnées ci-dessus sont éventuellement substitués comme envisagé plus haut, sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

Parmi les composés de formule générale (I), l'invention a tout particulièrement pour objet l'une quelconque de ceux dont les noms suivent :

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-

carboxylique ;

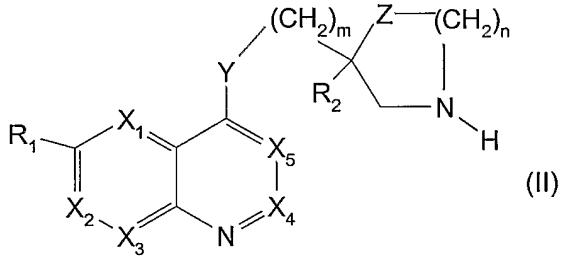
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]- 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-ethyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]- 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-

hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylique ;

- l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leur mélange, ainsi que ses sels.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinoléine-4-substituée de formule générale :



(II)

dans laquelle X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, R_1, R_2, Y, Z, m et n sont définis comme précédemment, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti, et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :

$$R_3\text{-}X \qquad \text{(IIa)}$$

dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte, dans un solvant

organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. L'atome d'azote du cycle pyrrolidine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles compatibles avec le reste de la molécule ou la réaction ; la protection s'effectue par exemple par un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle et benzyloxycarbonyle, et cet atome d'azote est libéré préalablement à la condensation avec le dérivé de formule (IIa), notamment par hydrolyse acide. De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Des conditions dans lesquelles peut être effectuée la condensation entre les dérivés de formules générales (II) et (IIa) sont également décrites dans la demande WO 02/40474.

Lorsque R_3 est un radical -alk-$R°_3$ dans lequel $R°_3$ est un groupement -C≡C-Rd, dans lequel Rd est tel que défini plus haut, on condense intermédiairement un halogénure d'alcynyle de formule HC≡C-alk-X, puis on condense le radical Rd approprié sur l'alcyne ainsi obtenu.

Lorsque R_3 représente un radical -alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoyle et $R°_3$ représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on peut également construire la chaîne en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa),puis, le cas échéant, en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure $R°_3H$ ou $R°_3H_2$.

La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne

halogénoalcoyle ou p.toluènesulfonyle s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore (trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de p.toluènesulfonyle ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base comme la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction du dérivé aromatique R_3H ou R_3H_2 s'effectue avantageusement comme décrit précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium.

On peut encore opérer dans un éther (tétrahydrofuranne par exemple) dans des conditions de déshydratation en présence, par exemple, de diisopropylcarbodiimide et de triphénylphosphine.

Il est entendu que, si les radicaux R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes bien connues de l'homme du métier qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2ème éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé porté par R_2 peut être choisi parmi

les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthyliques, benzyliques, tertiobutyliques, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction.

Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier.

Selon l'invention, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle peuvent être préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R_2 est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxy méthyl protégé. Une fonction cétone éventuellement présente doit alors être intermédiairement protégée. Egalement selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lequel R_2 est carboxyméthyle ou carboxyéthyle peuvent également être préparés à partir des dérivés pour lesquels R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle, par action sur celui-ci d'un agent d'halogénation ou de tosylation, puis d'un agent de cyanuration et enfin hydrolyse du nitrile.

On peut effectuer la réduction du carboxy protégé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C. On protège intermédiairement puis déprotège une fonction cétone éventuellement présente selon les méthodes classiques connues de l'homme du métier, notamment via un acétal, cyclique ou non.

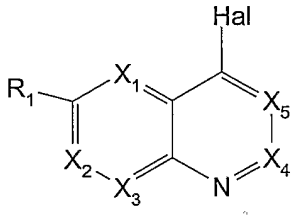
La réduction du carboxy libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action de hydroborure de sodium en présence d'acide de Lewis ou d'hydrure d'aluminium

et de lithium dans l'éther. De préférence, la fonction cétone est dans ce cas également intermédiairement protégée.

La transformation du radical hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle en un radical carboxyméthyle ou carboxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent d'halogénation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore, ou d'un agent de tosylation, puis d'un cyanure alcalin, par exemple (cyanure de potassium ou cyanure de sodium, pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

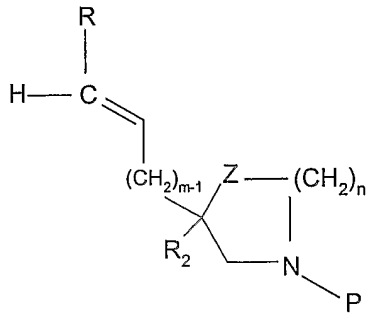
L'halogénation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR s'effectue par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



(III)

dans laquelle R_1, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule générale :



(IV)

dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R_2 sont définis comme précédemment ou R_2 représente un radical

protégé si R_2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicycle aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5 attendu, et, le cas échéant, élimination du ou des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

P peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituels dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

La réaction peut notamment être effectuée par action successive sur le dérivé de formule générale (II) d'un organoborane (9-borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -20 et 20°C puis du dérivé bicyclique de formule générale (III) pour lequel Hal représente un atome de chlore ou de préférence un atome de brome ou d'iode, par analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al. Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de palladium diphénylphosphinoférrocène par exemple) et d'une base comme le phosphate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

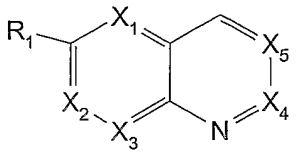
Selon l'invention, les produits de formule générale (II) pour lesquelles Y représente un groupe CROH, peuvent être préparées par oxydation en milieu basique du dérivé correspondant pour lequel Y est un groupe CHR. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre à 0 et 100°C.

Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CRF ou CF_2 peuvent être préparés par fluoration respectivement à partir du dérivé pour lequel Y est un groupe CROH et de celui pour lequel Y est un groupe carbonyle. La réaction est mise en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor®), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)]. La réaction de fluoration peut encore être effectuée au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine.

On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

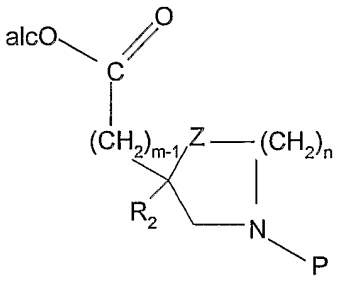
Les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe carbonyle peuvent être préparés par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe CHOH. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium, éventuellement dans une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de chlorure d'oxalyle en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

Ces dérivés peuvent encore être préparés par condensation du dérivé lithié en position 4 du dérivé hétéroaromatique de formule générale :



(III')

dans laquelle R_1, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de formule générale :



(IV')

dans laquelle P, R_2, m et n sont définis comme dans la formule (IV) et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicycle aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5 attendu, et le cas échéant élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.
La formation du dérivé lithié en position 4 du dérivé (III') se fait à l'aide d'une base lithiée forte comme le butyllithium, le sec-butyllithium, ou de préférence le lithium diisopropylamidure, dans un solvant tel qu'un éther, le tétrahydrofuranne par exemple, à une température comprise entre -78° et -40°. La condensation de ce dérivé lithié sur l'ester (IV') se fait dans le même solvant, à une température comprise entre -78°C et 0°C.

Le dérivé de formule (III') peut être préparé selon une méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

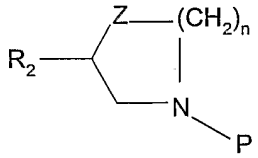
Le dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un groupe $CRNH_2$ peut être préparé à partir du dérivé CHOH correspondant que l'on transforme en son dérivé tosylé, sur lequel on fait agir de l'ammoniac. On opère dans un solvant inerte tel le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde et de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une

température comprise entre 20 et 100°C.

Le dérivé tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Y est CROH, par action du chlorure de tosyle dans la pyridine, à une température comprise entre -10 et 20°C.

La demande WO 02/40474 fournit des méthodes pour accéder aux différentes valeurs de R_1, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 dans les dérivés de formules générales (II) et (III) et de Hal dans les dérivés de formule générale (III).

Les dérivés de formule générale IV peuvent être préparés par condensation sur un dérivé de formule générale :



(V)

dans laquelle n et P sont définis comme précédemment, et R_2 est défini comme dans la formule générale (IV) ou (IV'), d'un produit de formule générale :

$$Hal-(CH_2)_{m-1}-CH=CHR \qquad (VI)$$

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome et m et R sont définis comme précédemment. On opère de préférence en présence d'une base forte, notamment un amidure alcalin, par exemple le bis (triméthylsilyl) amidure de lithium, ou un lithien, par exemple le butyllithium, au sein d'un solvant organique qui peut notamment être un éther tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxane.

Dans le cas où m=1, on opère de préférence en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie plus haut sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :

$$BrCH_2-CHRBr \qquad (VI')$$

dans laquelle R est défini comme précédemment, puis débromhydrate le produit obtenu par un procédé connu de l'homme du métier. On peut par exemple se référer à la méthode décrite par R.A. Bunce et al, Organic Preparations Procedure Internationale 1999-31 (1) p. 99-106.

D'autres procédés permettant de préparer les dérivés de formule générale (IV) sont décrits dans la demande WO 02/40474. On opère au départ d'un dérivé hétérocyclique azoté approprié.

Des exemples sont fournis ci-après dans la partie expérimentale.

Les dérivés intermédiaires de formules générales (II) et (IV) obtenus lors de la mise en œuvre de procédé selon l'invention sont nouveaux et, à ce titre, font partie de l'invention.

Les dérivés de formule (V) sont en général connus (on peut citer par exemple les références EP 405506 ou WO 00/37458) et, pour certains, commerciaux. Des préparations figurent ci-après dans la partie expérimentale.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti, lesquelles entrent bien entendu dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparés selon les méthodes habituelles, connues de l'homme du métier, notamment par chromatographie chirale ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être le cas échéant transformés en sels d'addition avec les acides ou avec les bases, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels avec les acides ou les bases entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (par exemple les

chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates ou phosphates) ou avec les acides organiques (par exemple les succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates) ou avec des dérivés de substitution de ces acides.

Les dérivés de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être notamment cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés de formule générale (I) selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement actifs.

L'étude ci-après le démontre.

a) **Activité in vitro** La méthode des dilutions en milieu agar en accord avec les recommandations NCCLS est utilisée pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en µg/ml.

Les activités des composés des exemples 1 à 4 sont regroupées dans le tableau suivant :

Gram-positif CMI µg/ml à 24 heures	
S. aureus IP8203 sensible	< 0,015 - 4
S. aureus AS 5155 methicilline resistant	< 0,015 - 4
S. pneumoniae 6254-01 MLS_B resistant	< 0,015 - 4
E. faecalis ATCC29212 vancomycine resistant	0,25 - 32
Gram-négatif CMI µg/ml à 48 heures	
M. catarrhalis IPA151 sensible	< 0,12 - 2
H. influenzae 87169 sensible	1 - > 64

In vitro, les composés de l'invention se sont donc montrés tout à fait remarquables sur à la fois germes gram positifs que sur germes négatifs.

b) **Activité in-vivo**

Certains dérivés se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus IP8203 à des doses comprises entre 5 et 50 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale.

c) Les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 50 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale chez la souris (2 administrations/jour).

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables, à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles provoquées par des bactéries à gram -positif et notamment dans celles à staphylococcus, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires, ainsi que dans celles à streptocoques ou enterocoques.

Ces produits peuvent également être utilisés comme

médicaments dans le traitement des infections respiratoires hautes et basses provoquées par des bactéries à gram-négatif telles que Haemophilus influenzae et Moraxella catarrhalis.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et notamment les composés préférés mentionnés plus haut.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinoléine-4-substituée selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le

propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinoléine-4-substituée selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet

à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention.

a) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- Acide (RS)-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique..... 1 g
- Glucose..... qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium..... qsp pH = 4-4,5
- eau ppi..... qsp 20 ml

b) On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- acide 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-4-[2-(2,5-difluoro-phénylsulfanyl)-éthyl]-morpholine-2-carboxylique..... 500 mg
- glucose..... qsp 5%
- hydroxyde de sodium..... qsp pH=4-4,5
- eau ppi..... qsp 50 ml

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

Acide (.+-.)1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique

A 1,25 g (2,336 mmol) de (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 25 cm^3 de dioxane, on ajoute à une température

voisine de 20°C, 14,2 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 40 cm^3 d'acétonitrile. Après 0,5 heure d'agitation à une température voisine de 0°C, le solide orange en suspension est filtré, rincé avec 2 fois 7 cm^3 d'acétonitrile puis dissous dans 55 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N à une valeur de pH voisine de 6-7 puis extraite par 2 fois 20 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 2 fois 10 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,55 g d' Acide (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, sous forme d'un solide jaune fondant à 77°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,59 (mt : 4H) ; 1,81 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,38 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 2,57 (mt : 1H) ; 2,96 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 3,07 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,21 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IC : m/z=485 (MH^+).

Exemple 2 :

(.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle :

A 2,171 g (5,67 mmol) de dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine

carboxylate de méthyle en solution dans 150 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3,92 g de carbonate de potassium, 1,03 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement préparée de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) dans dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris par 200 cm^3 de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm^3 d'eau puis par 75 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,45 g de (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,70 (mt : 3H) ; 1,81 (mt : 2H) ; 2,26 (mt : 1H) ; 2,36 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,65 (mt : 2H) ; 2,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 3,06 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,18 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,53 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,45 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,60 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,23 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,39 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z=498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

La solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) dans le dichlorométhane peut être préparée de la manière suivante :

A 1,25 g (7,34 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamyle en solution dans 130 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 0,66 cm^3 (9,07 mmol) de chlorure de thionyle et 1,08 g (9,07 mmol) de benzotriazole dans 70 cm^3 de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 20 cm^3 de dichlorométhane. Le filtrat est lavé par 3 fois 75 cm^3 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtré pour donner une solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (7,34 mmol) qui est aussitôt engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Le dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,9 g (6,495 mmol) de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle en solution dans 20 cm^3 de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 8,117 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans de le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,38 g de dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'un solide jaune.

<u>Spectre de masse IE</u> : m/z=346 (M^+), 315 ($M-OCH_3^+$), 304 ($M-C_2H_4N^+$), 204 ($C_{12}H_{11}ONF^+$).

Le (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 24,84 cm^3 (12,42 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-

borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une température voisine de 0°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 2,23 g (8,279 mmol) de (.+-.)-3-(2-propènyl)-1.3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,509 g (8,279 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 70 cm^3 de tétrahydrofuranne puis 5,27 g (24,84 mmol) de phosphate de potassium et 0,182 g (0,248 mmol) de $PdCl_2$dppf (dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl de palladium). Après 16 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 3 fois 25 cm^3 de tétrahydrofuranne. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 100 cm^3 de dichlorométhane, lavé par 3 fois 40 cm^3 d'eau puis par 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,7 g d'une huile orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,9 g de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et 3-méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de masse IE : m/z=446 (M^+), 390 ($M-C_4H_8^+$), 345 (390-CO_2H^+), 204 ($C_{12}H_{11}ONF^+$).

La 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

Le (.+-.)-3-(2-propènyl)-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,55 g (11,12 mmol) de 1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle en solution dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 12,23 cm^3 (12,23 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 0,25 heure d'agitation à une température voisine de -78°C, on ajoute 1,486 cm^3 (16,68 mmol) de bromure d'allyle puis on laisse évoluer la température de -78°C à une température voisine de 20°C en 1,5 heures. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis concentré aux trois quarts sous pression réduite (2,7 kPa). Le concentré est repris avec 50 cm^3 de d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 15 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 20 cm^3 d'eau et 2 fois 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (7 / 3 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,23 g de (.+-.)-3-(2-propènyl)-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle,, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse IC : m/z 287 (MNH_4^+), 270 (MH^+), 231 (MNH_4^+-C_4H_8).

Le 1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 2,5 g (19,36 mmol) de 3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 3 cm^3 de triéthylamine puis 4,649 g de di-*tert*-butyl dicarbonate en solution dans 30 cm^3 de

dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,08 g d'une huile incolore qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (6 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,55 g de 1.3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse IC : m/z 247 (MNH_4^+), 230 (MH^+), 191 (MNH_4^+-C_4H_8), 174 (MH^+-C_4H_8)

Le (.+-.)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 5 g (22,8 mmol) de ((.+-.)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 100 cm^3 de méthanol, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,704 g de palladium sur charbon 10% (Pd/C) puis 11,5 g de formate d'ammonium. Après 3 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est filtré sur Célite®. La Célite® est rincée par 3 fois 20 cm^3 de méthanol. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,5 g de (.+-.)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse IC : m/z 130 (MH^+).

Le (.+-.)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 9,496 g (110,3 mmol) d'acrylate de méthyle et 32,37 g

(115,8 mmol) de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine (dipôle d'Ashiwa) en solution dans 350 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,213 cm^3 (2,758 mmol) d'acide trifluoroacétique. La réaction est très exothermique, après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 15 g de carbonate de potassium. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est lavé successivement par 3 fois 150 cm^3 d'eau et 150 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 26 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (gradient de 7 / 3 à 6 / 4 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 24,5 g de (.+-.)-1-(phénylméthyl)-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de masse IE : m/z 219 (M^+), 188 ($M-CH_3O^+$), 142 ($M-C_6H_5^+$), 128 ($M-C_7H_7^+$)

Le N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine (dipôle d'Ashiwa) peut être préparé selon la méthode décrite par Terao, Y., Kotaki, H., Imai, N., Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 896.

Exemple 3 :

Enantiomère A de l'acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

A 0,0693 g (0,139 mmol) de l'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 3 cm^3 de dioxane, on ajoute à une

température voisine de 20°C, 1,17 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 5 cm^3 d'eau et 5 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 5N puis 1N à une valeur de pH voisine de 7. La phase organique est décantée puis la phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,067 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol / acétonitrile (60 / 20 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,059 g d'un solide beige qui est repris dans 5 cm^3 d'eau et 5 cm^3 de dichlorométhane. Le pH de la phase aqueuse est ajustée à 7 avec une solution aqueuse de soude 0,01N. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 5 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,04 g de l'énantiomère A de acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 76-80°C,

$[\alpha]_D^{20}$ +7,3 +/- 0,4 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,66 (mt : 4H) ; 1,79 (mt : 2H) ; 2,24 (mt : 1H) ; 2,35 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 1H) ; 2,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 3,06 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,19 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,95 (s : 3H) ; 6,48 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,51 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z 484 (M^+)' 439 ($M-CO_2H^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

L'énantiomère A (lévogyre) du 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit plus loin dans les exemples 5 et 6.

Exemple 4

Enantiomère B de l'acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

A 0,0675 g (0,135 mmol) de l'énantiomère B (dextrogyre) 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 3 cm^3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,137 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 48 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris dans 2 cm^3 d'eau et 5 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 1N puis 0,1N à une valeur de pH de 7. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 5 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,035 g de l'énantiomère B de l'acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide beige fondant à 80-84°C,

$[\alpha]_D^{20}$ -7,7 +/- 0,4 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm] ;

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,58 (mt : 4H) ; 1,80 (mt : 2H) ; 2,25 (mt : 1H) ; 2,36 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,93 (d large, J

= 9 Hz : 1H) ; 3,07 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,18 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,94 (s : 3H) ; 6,47 (dt, J = 16 et 6 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,38 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H) ;

Spectre de masse IE : m/z 484 (M^+), 439 ($M-CO_2H^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

L'énantiomère B (dextrogyre) du 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit ci-après.

Exemples 5 et 6 :

Enantiomères A (lévogyre) et B (dextrogyre) du 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle

Le (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (0,155 g) est injecté sur une colonne de 80 cm de diamètre et de 35 cm de longueur contenant 1200 g de phase stationnaire chiral : Chiralpak AD TM d'une granulométrie de 20 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / 2-propanol / méthanol (92 / 5 / 3 en volumes)] à un débit de 120 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm. L'énantiomère A (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,069 g d'une huile incolore.

Spectre de masse IE : m/z 498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

$[\alpha]_D^{20}$ -11,6 +/- 0,4 [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ;

L'énantiomère B (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,067g d'une huile incolore.

IE m/z 498 (M^+), 439 ($M-CO_2CH_3^+$), 153 ($C_9H_7F_2^+$).

$[\alpha]_D^{20}$ +11,5 +/- 0,4 [méthanol (c = 0,5), 589 nm]

Le (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2.

Exemple 7

Enantiomère A de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl) thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique(configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm^3 de 1,4-dioxane, 10 cm^3 de méthanol et de 1,18 cm^3 de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les

fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,18 g de l'énantiomère A de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4 , δ en ppm) : de 1,45 à 1,90 (mt : 4H) ; 2,04 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,40 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,63 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,05 (mt : 2H) ; 3,04 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,12 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 3,52 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,77 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,85 (s : 3H) ; 7,20 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,08 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,73 (s large : 1H).
α_D^{20}= -12,7° +/- 0,6 dans le méthanol à 0,5%

Exemple 8 :

Enantiomère B de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl) thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,22 g de l'énatiomère B du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm^3 de 1,4-dioxane, 10 cm^3 de méthanol et de 1,23 cm^3 de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5 N. et extrait avec 25 cm^3 de d'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine

de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28%) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,2 g de l'énatiomère B de l'acide 4-[2-[(2,5-difluorophényl) thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique,, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,50 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,96 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,08 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 2H) ; 2,60 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,10 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 3,10 à 3,20 (mt : 2H) ; 3,54 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,91 (t large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,98 (s : 3H) ; 7,07 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

α_D^{20}= +16,0° +/- 0,5 dans le méthanol à 0,5%

Enantiomères A et B du 4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle:

Un mélange de 0,7 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle (mélange racémique des énantiomères A et B), 0,59 g de 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène, 0,32 g d'iodure de potassium et 1,33 g de carbonate de potassium dans 45 cm^3 d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C . Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm^3 d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm^3 d'eau distillée

et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm^3 d'eau distillée et 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.52 g de (.+-.)-4-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse incolore (mélange racémique des énantiomères A et B).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 7 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,65 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

Le 1-[(2-bromoéthyl)thio]-2,5-difluoro-benzène est préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 02/40474.

A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.

La séparation des 2 énantiomères A et B , est réalisée sur une phase stationnaire Chiracel OD *TM* C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 µm; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase

stationnaire 1200 g), la phase mobile est composée d'un mélange de heptane/éthanol/triéthylamine (95/05/0,05 en volumes) ayant un débit de 110 cm^3 par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 265 nm.
Les fractions contenant le premier énantiomère (énantiomère A) élué en première position, le lévogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.224 g d'une huile incolore.
Les fractions contenant le deuxième énantiomère (énantiomère B) élué en deuxième position, le dextrogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0.236 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

α_D^{20}= -17,5° +/- dans le DMSO à 0,6%

Enantiomère B

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 2,01 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,10 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,64 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,81 (t dédoublé, J = 11 et 3 Hz : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,05 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz :

1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

α_D^{20}= +24,1° +/- 0,9% dans le DMSO à 0,5%

(.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle

A une solution de 3,2 g (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle dans 70 cm^3 de dioxane, on ajoute 17,3 cm^3 de dioxane chlorhydrique 4N, puis on laisse agiter à 20 °C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 1,8 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse brune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,35 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,69 (mt : 3H) ; de 2,55 à 2,70 (mt : 1H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,19 (mt : 2H) ; de 3,30 à 3,35 (mt : 1H) ; 3,55 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,70 (mt : 1H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

(.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2,4-

morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle

A une solution de 3,9 g de (.+-.)-2-(2-propènyl)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et après avoir refroidi à -10 °C, on ajoute, goutte à goutte 32 cm^3 d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofuranne. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 4,35 g de 4-iodo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne sont ajoutés en 45 minutes, puis 260 mg de chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène et enfin 7,54 g de phosphate de potassium tribasique. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 15 heures au reflux puis filtré à chaud sur verre fritté. Le filtrat est repris dans 4 fois 20 cm^3 d'acétate d'éthyle et concentré à sec sous pression réduite (40 °C ; 5 kPa). Le résidu est repris par 250 cm^3 d'acétate d'éthyle et 200 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm^3 d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (45 C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm^3. Les fractions contenants le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (40 °C ; 5 kPa). On obtient 3,22 g de (.+-.)-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile visqueuse jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,35 à 1,85 (mt : 4H) ; 1,38 (s : 9H) ; de 2,85 à 3,05 (mt :

1H) ; 3,07 (mt : 2H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (mt : 4H) ; 3,97 (s : 3H) ; 4,17 (d, J = 13,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

(.+-.)-2-(2-propènyl)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2- méthyle

A une solution de 3,7 cm^3 de diisopropylamine dans 50 cm^3 de tétrahydrofurane sous agitation et sous atmosphère inerte et après avoir refroidi à -70 °C, on ajoute, goute à goute 15 cm^3 d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane. Le mélange est agité à cette même température pendant 70 minutes. 5 g de 2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2- méthyle en solution dans 40 cm^3 de tétrahydrofurane sont ajoutés, goutte à goutte, en 40 minutes. Le mélange est agité à cette même température pendant 40 minutes. 3,2 g de bromure d'allyle en solution dans 10 cm^3 de THF sont ajoutés goutte à goutte pendant 25 minutes. Le mélange est agité à cette même température pendant 70 minutes. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 2 heures. 15 cm^3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés goutte à goutte. La température monte à 25 °C. La phase organique est décantée, lavée avec une fois 50 cm^3 d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (45 °C ; 5 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ ; diamètre 2.8 cm), en éluant par le dichlorométhane et en recueillant des fractions de 50 cm^3. Les fractions contenants le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (45 °C ; 5 kPa). On obtient 3,5 g de (.+-.)-2-(2-propènyl)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,40

(s : 9H) ; 2,38 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 2,80 à 3,05 (mt : 2H) ; de 3,55 à 3,80 (mt : 3H) ; 3,66 (s : 3H) ; 4,20 (d, J = 13 Hz : 1H) ; de 5,00 à 5,20 (mt : 2H) ; 5,70 (mt : 1H).

(.+-.)-2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2- méthyle

A une solution de 10 g 2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) dans 200 cm^3 d'acétonitrile sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20 °C, on ajoute, 13,5 cm^3 d'iodométhane puis 7 g de carbonate de césium. Le mélange est agité à cette même température pendant 24 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (45 °C ; 5kPa). Le résidu est repris par 250 cm^3 de dichlorométhane et 200 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 50 cm^3 d'eau distillée et avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (35 C ; 5 kPa). On obtient 5 g de (2,4-morpholinedicarboxylate de 4-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-méthyle sous forme d'une huile visqueuse jaune qui cristallise lentement. Point de fusion est de 68 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 à une température de 373K, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 3,18 (dd dédoublé, J = 13,5 - 9 et 3 Hz : 1H) ; 3,28 (dd, J = 13,5 et 8 Hz : 1H) ; 3,53 (mt : 2H) ; 3,71 (s : 3H) ; 3,80 (dd, J = 13,5 et 3 Hz : 1H) ; 3,89 (dt, J = 11 et 4 Hz : 1H) ; 4,17 (dd, J = 8 et 3 Hz : 1H).

Exemple 9 :

Enantiomère A de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique

(configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère A du 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm^3 de 1,4-dioxane, 10 cm^3 de méthanol et de 1,22 cm^3 de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec 1,23 cm^3 d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,13 g de l'énantiomère A de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'un vernis jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,90 (mt : 3H) ; 1,95 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,63 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,63 (d trés large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,90 (t très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,41 (dt, J = 7 et 16,5 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

α_D^{20}= -12,6° +/- 0,7 dans le méthanol à 0,5%

Exemple 10 :

Enantiomère B de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

Une solution de 0,21 g de l'énantiomère B du 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle dans un mélange de 10 cm^3 de 1,4-dioxane, 10 cm^3 de méthanol et de 1,22 cm^3 de soude 5N est portée à une température voisine de 80°C sous agitation et atmosphère inerte pendant 12 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner une croûte blanchâtre. Le résidu est repris dans 25 cm^3 de dichlorométhane et 10 cm^3 d'eau distillée puis neutralisé avec 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique 5 N. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (28 %) (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. On obtient 0,14 g de l'énatiomère B de l'acide 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylique, sous forme d'une huile épaisse orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,45 à 1,60 (mt : 1H) ; de 1,65 à 1,85 (mt : 3H) ; 1,95 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,09 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 2,62 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; de 2,95 à 3,15 (mt : 4H) ; 3,17 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,62 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,91 (t très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ;

6,40 (dt, J = 16 et 7 Hz : 1H) ; 6,62 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 2H) ; 7,48 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

α_D^{20}= +12,4° +/- 0,6 dans le méthanol à 0,5%

Préparation des énantiomères A et B 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle:

A 0,7 g de l'alcool 2,5-difluorocinnamique solubilisé dans 90 cm^3 de chloroforme, sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 23 °C, on ajoute, goutte à goutte une solution 0,62 g de benzotriazole et 0,62 g de chlorure de thionyle en solution dans 30 cm^3 de chloroforme. Le mélange est ensuite agité à cette même température pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est repris avec 75 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 75 cm^3 d'eau distillée et enfin séchée sur sulfate de magnésium pour donner une solution jaune S. Cette solution S est ajoutée sur un mélange de 1,1 g de 2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, 0,5 g d'iodure de potassium et 2,1 g de carbonate de potassium dans 150 cm^3 d'acétonitrile puis l'ensemble est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré et l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm^3 d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm^3 d'eau distillée et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 30 cm^3 d'eau distillée et 2 fois 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée selon les conditions décrites précédemment. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µm ; diamètre 2.5 cm), en

éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0.48 g de 4-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-2-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-2-morpholinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme brune (mélange racémique des énantiomères A et B).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, J = 16,5 et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s large : 1H).

A partir du mélange racémique d'énantiomères A et B obtenus précédemment, la séparation de chaque énantiomère s'effectue par HPLC.
La séparation des 2 énantiomères A et B , est réalisée sur une phase stationnaire Chiracel OD *TM* C18 à partir de 0,52 g du mélange A, B décrit précédemment, granulométrie 20 μm ; diamètre 80 mm et de longueur de 350 mm; masse de la phase stationnaire 1200 g, la phase mobile est composée d'un mélange de heptane/méthanol/propanol (95/01/04 en volumes) ayant un débit de 100 cm^3 par minute et la longueur d'onde du détecteur UV est fixée à 254 nm.
Les fractions contenant le premier énantiomère élué en première position (appelé énantiomère A), le lévogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une

température voisine de 40°C pour donner 0,217 g d'une huile incolore.

Les fractions contenant le deuxième énantiomère élué en deuxième position (appelé énantiomère B), le dextrogyre, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 0,212 g d'une huile incolore.

Enantiomère A

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, J = 16 et 6,5 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H).

Enantiomère B

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : de 1,40 à 1,60 (mt : 1H) ; 1,73 (mt : 3H) ; 1,99 (d, J = 11 Hz : 1H) ; 2,12 (t dédoublé, J = 11 et 3,5 Hz : 1H) ; 2,64 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,05 (mt : 2H) ; de 3,05 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,18 (d large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,61 (s : 3H) ; 3,67 (d très large, J = 11 Hz : 1H) ; 3,83 (t dédoublé, J = 11 et 2,5 Hz : 1H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,39 (dt, J = 16 et 7 Hz : 1H) ; 6,61 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 10 et 5 Hz : 1H) ; 7,36 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,68 (s : 1H)

Exemple 11 :

Acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylique

A 614 mg (1.267 mmol) de 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle en solution dans 20 cm^3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 5 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 1,5 heures d'agitation au reflux, on additionne encore 6 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N, et garde au reflux encore 3 heures ;
le milieu réactionnel est refroidi et additionné de 4,5 cm^3 d'acide chlorhydrique à 37 % , puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est flash-chromatographié sur une colonne de 200 cm^3 de silice fine [éluant : gradiant de solvants (dichlorométhane - méthanol - ammoniaque aqueuse à 28 % (de 100-0-0 à 72-24-4 en volumes)]. Les fractions contenant le produit sont jointes et évaporées à sec (2,7 kPa). Le résidu (530 mg) est repris dans 10 cm^3 de dichlorométhane, dilué avec 25 cm^3 d'éther diéthylique pour donner 445 mg d'acide 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylique, sous forme d'un solide légèrement rose fondant à 211°C.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,60 (mt : 2H) ; 1,99 (mt : 2H) ; de 2,95 à 3,55 (mt : 2H) ; 3,09 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,19 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 6,57 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,13 (mt : 1H) ; 7,25 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,49 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

Spectre de masse IC : m/z 471 $(M+H)^+$ (pic de base).

Le 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-

6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 12.

Exemple 12 :

1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle

A 1,18 g (2.91 mmol) de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 2 g de carbonate de potassium, 0,531 g d'iodure de potassium puis une solution fraîchement préparée de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) en solution dans 70 cm^3 d'acétonitrile Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris par 100 cm^3 d'eau, extrait par six fois 100 cm^3 de dichlorométhane que l'on concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,546 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie-flash sur 240 ml de silice fine [éluant : gradiant de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 50-50 à 40-60 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,799 g de 1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,57 (mt : 2H) ; 2,00 (mt : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,10 (d, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,17 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 3,38 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 3,60 (s : 3H) ; 3,96 (s : 3H) ; 6,35 (dt, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 6,55 (d large, J = 16,5 Hz : 1H) ; 7,12 (mt : 1H) ; 7,24 (t dédoublé, J = 9,5 et 5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,48 (ddd, J = 9,5 - 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 484 ($M^{+\cdot}$), m/z 191 (pic de base).

La solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) dans l'acétonitrile peut être préparée de la manière suivante :

A 0,646 g (3,8 mmol) d'alcool 2,5-difluorocinnamique en solution dans 40 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 0,34 cm^3 (4,66 mmol) de chlorure de thionyle et 0,555 g (4,66 mmol) de benzotriazole dans 40 cm^3 de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté N°3 et le résidu solide rincé par 2 fois 10 cm^3 de dichlorométhane. Le filtrat est lavé 3 fois par 30 cm^3 d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et filtrée pour donner une solution de 2-[(1E)-3-chloro-1-propènyl]-1,4-difluorobenzène (3,8 mmol) qui est alors concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20 °C, avant dissolution dans l'acétonitrile.

Le dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 1,325 g (3,06 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]- 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle e en solution dans 10 cm^3 de méthanol, on ajoute à une température voisine de 20°C, 10 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,19 g de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue jaune pâle ;

Spectre de masse IE : m/z 332 ($M^{+\cdot}$), m/z 304, 204 (pic de base), et 191.

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 12 cm^3 (6 mmol) d'une solution de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) 0,5M/THF, on ajoute à une température voisine de 3°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 1,021 g (4 mmol) 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle dans 15 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après réchauffement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C puis 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 2,34 g (4,4 mmol) de 3-fluoro-4-iodo-6-méthoxyquinoléine en suspension dans 35 cm^3 de tétrahydrofuranne puis 2,55 g (12 mmol) de phosphate de potassium et 0,09 g (0,123 mmol) de $PdCl_2$dppf (dichlorure de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocenyl palladium). Après 19 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré sur un verre fritté qui est abondamment rince par du tétrahydrofuranne et de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,09 g d'une huile noire qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 cm^3 de silice fine [éluant : gradiant de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 75-25 à 60-40 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,334 g de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile jaune ;

Spectre de masse IC : m/z 433 $(M+H)^+$ (pic de base).

Le 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 3,601 g (16,73 mmol) de 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle en solution dans 40 cm^3

de tétrahydrofuranne, on ajoute goutte à goutte à une température voisine de -78°C, sous atmosphère d'argon, 20 cm^3 (20 mmol) de bis(triméthylsilyl) amidure de lithium en solution 1M dans le tétrahydrofuranne. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de -78°C, on ajoute 2,2 cm^3 (25,4 mmol) de bromure d'allyle puis on laisse remonter la température de -78°C à une température voisine de 20°C, température à laquelle on agite encore 17 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm^3 d'eau que l'on extrait par trois fois 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium anhydre, filtre puis concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,525 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : gradiant de cyclohexane / acétate d'éthyle (de 90-10 à 80-20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,75 g de 3-(2-propènyl)-1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'une huile incolore ;

Spectre de masse IC : m/z 256 $(M+H)^+$, m/z 273 $(M+NH_4)^+$ (pic de base).

Le 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,513 g (17,46 mmol) d'acide 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) en solution dans 30 cm^3 de méthanol, on ajoute 0,9 cm^3 (0,9 mmol) d'une solution molaire de fluorure de tétrabuthylammonium ; on refroidit à une température voisine de 5°C, et coule alors en cinq minutes 10 cm^3 (20 mmol) d'une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane puis après trente minutes, encore 15 cm^3 (30 mmol) d'une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane. Après décoloration, les solvants sont évaporés sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,205 g d'un liquide brun qui est purifié par chromatographie-flash sur 320 ml de silice fine [éluant :

cyclohexane / acétate d'éthyle (80 / 20 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 3,456 g de 1,3-azétidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle, sous forme d'un liquide incolore.

Spectre de masse IC : m/z 216 $(M+H)^+$, m/z 233 $(M+NH_4)^+$ (pic de base)

Exemple 13 :

Sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylique

On opère comme à l'exemple 11, mais à partir de 512,4 mg (1,08 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, de 20 cm^3 de dioxane, et de 10 cm^3 de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N , 1,5 heures à reflux. On refroidit puis additionne 5 cm^3 d'acide chlorhydrique, puis une solution aqueuse d'ammoniaque de façon à atteindre un pH > 8. On évapore alors les solvants sous pression réduite (2,7 kPa), sans aller à sec. On reprend dans 20 cm^3 d'eau et laisse reposer, avant de filtrer, laver à l'eau et à l'éther diéthylique. On obtient ainsi 473 mg de sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylique, sous la forme d'une poudre blanche fondant vers 67 °C.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,57 (mt : 2H) ; 1,96 (mt : 2H) ; 2,57 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 2,74 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; de 2,95 à 3,10 (mt : 2H) ; 3,05 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,32 (d large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,38 (mt : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (d large, J = 5,5 Hz : 1H) ; 7,97

(d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 460 ($M^{+\cdot}$), m/z 331 (pic de base).

Exemple 14 :

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 508 mg (1,35 mmol) de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle, 314 mg (2,7 mmol) de 2-thiophene thiol, et de 708 mg (2,7 mmol)de triphénylphosphine dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne à une température voisine de 20°C une solution de 0,53 cm^3 (2,7 mmol) de diisopropyl carbodiimide dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne et laisse agiter 22 heures à une température voisine de 20°C.
On additionne alors au milieu réactionnel 30 cm^3 d'éther diéthylique, et extrait deux fois par 30 cm^3 d'eau additionnée de 0,5 cm^3 d'acide méthanesulfonique concentré, puis par deux fois 30 cm^3 d'eau. Ces phases aqueuses acides, jointes sont lavées par 30 cm^3 d'éther diéthylique, puis alcalinisées à pH>11 ; on extrait 5 fois par 50 cm^3 de dichlorométhane, avant d'évaporer à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (693 mg) est purifié par chromatographie-flash sur 150 cm^3 de silice fine [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1/1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 340 mg de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile presque incolore.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,53 (mt : 2H) ; 1,97 (mt : 2H) ; 2,56 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,74 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,00 à 3,15 (mt : 2H) ; 3,06 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,33 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (s : 3H) ; 3,97

(s : 3H) ; 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d large, J = 3 Hz : 1H) ; 7,41 (dd large, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 1 Hz : 1H).

Spectre de masse IE : m/z 474 ($M^{+\cdot}$), m/z 345 (pic de base).

Le 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,57 g (6,347 mmol) de dichlorhydrate de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-azétidine carboxylate de méthyle et de 0,75 cm^3 (9,6 mmol) de 2-iodo-éthanol dans 100 cm^3 d'acétonitrile, on additionne 3,51 g de carbonate de potassium (24,4 mmol), et agite 20 heures à une température voisine de 20°C, avant de porter 1,25 heures à reflux et d'évaporer les solvants sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 cm^3 d'eau et extrait par trois fois 100 cm^3 de dichlorométhane que l'on évapore sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,88 g d'une huile rose qui est purifiée par chromatographie-flash sur 300 ml de silice fine [éluant : gradiant de dichlorométhane/méthanol/ solution aqueuse d'ammoniaque à 28 % (de 100-0-0 à 86-12-2 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,748 g de 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-3-azétidinecarboxylate de méthyle, sous la forme d'une huile rose.

Spectre de masse IE : m/z 376 ($M^{+\cdot}$), m/z 345 (pic de base).

Exemple 15

Sel de sodium de l'acide (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxyquinoléine (qui peut être préparée selon la méthode décrite dans le brevet WO200240474-A2) on obtient le sel de sodium de l'acide (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide fondant à 77°C.

Spectre de masse IE : m/z=500 $M^{+\cdot}$; m/z=153 $C_9H_7F_2^+$ pic de base.

Spectre Infra-rouge KBr: 2936; 1621; 1504; 1491; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm^{-1}

Exemple 16

Sel de sodium de l'acide (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-6-méthoxyquinoléine on obtient le sel de sodium de l' acide (.+-.)-1-[(2*E*)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide fondant vers 109-112°C.

Spectre de masse IC : m/z=467 MH^+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1621; 1591; 1509; 1490; 1242; 1228; 1031; 845 et 728 cm^{-1}

Exemple 17

Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) de de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 160°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 36,3 +/- 0,8 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 2937; 1620; 1508; 1228; 1031; 847; 832; 809; 785; 708 et 452 cm-1.

Spectre de masse IE m/z = 474 (M+) ; 345 (M - C5H5S2)+ pic de base.

Le (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE m/z 488 (M+).

Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 18

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-

quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 172°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 36,3 +/- 0,8 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 2937; 1620; 1508; 1228; 1031; 847; 832; 809; 785; 708 et 452 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 474 (M+) ; 345 (M - C5H5S2)+ pic de base.

Exemple 19

Enantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 15,3 +/- 0,8 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 2934; 1620; 1509; 1483; 1361; 1230; 1187; 1030; 909; 831et 757 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 505 (MH)+ pic de base.

Le (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE : m/z 518 (M+).

Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluorobenzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 20

Enantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 17,5 +/- 0,7 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 2934; 1620; 1509; 1483; 1361; 1230; 1187; 1030; 909; 831et 757 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 505 (MH)+ pic de base.

Exemple 21

Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre)

de l'acide l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy) éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une laque blanche;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 18,9 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (CCl4) cm-1 2929; 1621; 1507;1499; 1477; 1292; 1231; 1031; 1008; 908 et 832 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 489 (MH)+ pic de base .

Le (.+-.)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-(2-bromo-éthoxy)-1,3-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE m/z 502 (M+).

Le 2-(2-bromoéthoxy)-1,3-difluorobenzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 22

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une laque blanche;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 18,3 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (CCl4) cm-1 2929; 1621; 1507;1499; 1477; 1292; 1231; 1031; 1008; 908 et 832 cm-1.

Spectre de masse IC m/z = 489 (MH)+ pic de base .

Exemple 23

Enantiomère A l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

A 0,49 g (0,987 mmol) de l'énantiomère A du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 30 cm3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 8,3 cm3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) , puis repris par 75 cm3 d'eau distillée. La solution limpide jaune est alors acidifiée jusqu'à pH 5 par 20 cm3 de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, puis extraite par 75 cm3 de dichlorométhane, puis deux fois 50 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont décantées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,29 g d'un résidu qui est trituré dans 5 cm3 d'éther diisopropylique , puis séché. Cette opération est reprise deux fois. On obtient 0.28g d' énantiomère A de 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide crème .

Spectre de masse IE : m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2943; 1621; 1509; 1496; 1231; 1170; 1031; 830; 767 et 595 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -37,5 +/-1 [dichlorométhane, (c = 0,3), 589 nm] ;

L'énantiomère A du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la façon suivante :

Une solution de 1,68g de (.+-.)-1-(2-propynyl)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (racémique), 75 mg diiodure cuivreux, 0,67g de 2,5-difluorobromobenzène et 0.24g de tétrakis triphénylphosphine dans 17 cm3 de triéthylamine est chauffée à 80°C pendant une heure, puis agitée à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm3 d'acétate d'éthyle puis fliltré, la phase organique est lavée trois fois par 50 cm3 d'eau distillée, puis extraite par 100 cm3 de solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est amenée à pH 8-9 par addition de carbonate de potassium, puis extraite trois fois par 100 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm3 d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,83 g d'une huile épaisse brune, qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (1 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,46g d'une huile épaisse jaune pâle.

La séparation par clhp chirale des deux énantiomères A et B du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle est effectuée selon le procédé décrit à l'exemple 5 et 6.

Pour l'énantiomère A [□]D20 =-21.4 +/- 0,5 [méthanol (c = 0,5), 589 nm] ; Spectre de masse IE m/z= 496 (M+)

Pour l'énantiomère B [□]D20 =+ 19,2 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ; Spectre de masse IE m/z= 496 (M+)

Le (.+-.)-1-(2-propynyl)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (racémique) peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 6,23 g de dichlorhydrate de (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle dans 62 cm3 de diméthyl formamide on ajoute goutte à goutte à température ambiante 6,7 cm3 de triéthylamine , puis goutte à goutte 2,4 cm3 de bromure de propargyle La solution est agitée à température ambiante 1 h, puis le mélange réactionnel est coulé sur 180g de glace pilée et 350 cm3 d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite trois fois par 350 cm3 d'éther éthylique, les phases organiques sont réunies, lavées par 350 cm3 d'eau distillées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2g d'une huile orangée.

Spectre de masse IE m/z= 384 (M+)

Exemple 24

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de l'énantiomère B du 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B de l'acide l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2943; 1621; 1509; 1496; 1231; 1170; 1031; 830; 767 et 595 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +24.7 +/0.7 [méthanol, (c = 0,3), 589 nm)]

Exemple 25

Enantiomère A de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=500 M+. ; m/z=153 C9H7F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2965; 2936; 1621; 1591; 1504; 1491; 1423; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -7.4 +/-0.6 [dichlorométhane, (c = 0,5), 589 nm)]

Le (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 mais à partir de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxyquinoléine .

Spectre de masse : IE m/z=515 (M+)

Exemple 26

Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=500 M+. ; m/z=153 C9H7F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2965; 2936; 1621; 1591; 1504; 1491; 1423; 1230; 1117; 831; 743 et 728 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +5.5 +/-0.5 [dichlorométhane, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 27

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,6-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine

carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1707; 1622; 1509; 1469; 1231; 1145; 1030; 1004; 830; 785 et 719 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -31 +/-0.7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)]

Exemple 28

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,6-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,6-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1707; 1622; 1509; 1469; 1231; 1145; 1030; 1004; 830; 785 et 719 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$= +31.7 +/-0.9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 29

Enantiomère A (lévogyre) de l'acide 1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) de l'acide 1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'une meringue blanche;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 17,5 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2930; 1709; 1622; 1514; 1231; 1205; 1159; 1029; 832 et 793 cm-1.

Spectre de masse IC m/z = 489 (MH)+ pic de base.

Le (.+-.)-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-(2-bromoéthoxy)-1,4-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune ;

Spectre de masse IE : m/z 502 (M+).

Le 2-(2-bromoéthoxy)-1,4-difluoro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 30

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du de (.+-.)-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-3-

[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 157°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 22,6 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2930; 1709; 1622; 1514; 1231; 1205; 1159; 1029; 832 et 793 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 488 (M+) ; 345 (M - C7H5OF2)+ pic de base.

Exemple 31

Enantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 265°C et 270°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 7,1 +/- 0,6 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2952; 2815; 1621; 1558; 1506; 1412; 1229; 1125; 1028; 828; 744 et 705 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 491 (MH)+ pic de base.

Le (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir de la 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine et du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-thiophène. On obtient une huile incolore ;

Spectre de masse IE : m/z 504 (M+).

La 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine peut être préparée comme décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 32

Enantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 269°C et 271°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 3,3 +/- 0,5 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2952; 2815; 1621; 1558; 1506; 1412; 1229; 1125; 1028; 828; 744 et 705 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 491 (MH)+ pic de base.

Exemple 33

Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl) thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique

(configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A

(dextrogyre) l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 146°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 25,8 +/- 0,8 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (CH2Cl2) cm-1 2940; 1732; 1622; 1504; 1484; 1230; 1188; 1119 et 834 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)+ pic de base.

Le (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir de la 3-chloro-4-bromo-6-méthoxyquinoléine et du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-1,4-difluoro-benzène. On obtient une huile ocre ;

Spectre de masse IE : m/z 534 (M+)

Exemple 34

Enantiomère B (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 146°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 20,4 +/- 0,8 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2953; 1707; 1620; 1504; 1483; 1231; 1188; 1118; 829 et 744 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)+ pic de base.

Exemple 35

Enantiomère A l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-1,4-dichlorobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IE : m/z=516 M+. ; m/z=481 (M - Cl)+pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2938; 1709; 1621; 1508; 1464; 1360; 1230; 1097; 1030; 969; 830; 811 et 785 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.2 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 36

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-1,4-dichlorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-dichlorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration

absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 102°C.

Spectre de masse IE :m/z=516 M+. ; m/z=481 (M - Cl)+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2938; 1709; 1621; 1508; 1464; 1360; 1230; 1097; 1030; 969; 830; 811 et 785 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +22 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 37

L'énantiomère A du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,5-difluorobenzène on obtient le sel de sodium de l'énantiomère A du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. ; m/z=153 C9H7F2 + pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1706; 1621; 1591; 1509; 1469; 1322; 1231; 1119; 1030; 984 et 831 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -25.6 +/-0.8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 38

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,5-difluorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)-3-(3,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. ; m/z=153 C9H7F2+pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1706; 1621; 1591; 1509; 1469; 1322; 1231; 1119; 1030; 984 et 831 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +28.2 +/-0.8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 39

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2-fluoro-5-chloro-bromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=499 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge CCl4 : 2936; 1704; 1622; 1508; 1487; 1469; 1259; 1232; 1218 et 832 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.3 +/-0.9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 40

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2-fluoro-5-chloro-bromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=499 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2942; 1707; 1621; 1509; 1486; 1469; 1260; 1231; 1145; 1085; 1030 et 830 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +29.6 +/-1 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 41

L'énantiomère A du chlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2,6-difluorobenzène on l'énantiomère A du chlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-

2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 96°C.

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. ; m/z=153 C9H7F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2942; 2459; 1715; 1621; 1509; 1468; 1361; 1266; 1232; 990; 830 et 782 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.3 +/-0.8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 42

Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2,6-difluorobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(2,6-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 88°C.

Spectre de masse IC : m/z=485 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1710; 1621; 1508; 1467; 1360; 1266; 1231; 1144; 989; 830 et 782 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +23.7 +/-0.7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 43

Enantiomère A de l'acide l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,4,5-trifluoro-bromobenzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=500 M+. ; m/z=169 C9H4F3+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2944; 1709; 1621; 1612; 1528; 1429; 1232; 1048; 858 et 830 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5 +/-0.5 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 44

Enantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,4,5-trifluoro-bromobenzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propynyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=500 M+. ; m/z=169 C9H4F3+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2944; 1709; 1621; 1612; 1528; 1429; 1232; 1048; 858 et 830 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.8 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 45

Enantiomère A de l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro2-fluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2-fluoro-5-chloro-benzène on obtient l'énantiomère A de l'acide l'acide 1-[(2E)-3-(5-chloro2-fluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IC : m/z=501 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBrCCl4 : 2936; 1707; 1621; 1508; 1482; 1231; 1033; 972; 832 et 649 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.4 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 46

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2-fluoro-5-chloro-benzène on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(5-chloro-2-fluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IE : m/z=500 M+. ; m/z=169 C9H7ClF+ pic de base

Spectre Infra-rouge CCl4 : 2936; 1707; 1621; 1508; 1482; 1231; 1033; 972; 832 et 649 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.3 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 47

Enantiomère A de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2,3-difluoro-benzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IC : m/z=485 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge CCl4 : 2936; 1706; 1622; 1508; 1484; 1264; 1231; 1032; 973; 832 et 713 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.1 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 48

Enantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-2,3-difluoro-benzène

on obtient l'énantiomère B de l'acide 1-[(2E)3-(2,3-difluoro-phényl)-2-propenyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide .

Spectre de masse IE : m/z=484 M+. pic de base ; m/z=153 C9H7F2+

Spectre Infra-rouge CCl4 : 2936; 1706; 1622; 1508; 1484; 1264; 1231; 1032; 973; 832 et 713 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +21.5 +/-0.7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 49

Enantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,4,5-trifluoro-benzène on obtient l'énantiomère A de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 110°C .

Spectre de masse IE :m/z=502 M+. ; m/z=171 C9H6F3+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2940; 1620; 1529; 1509; 1442; 1359; 1232; 1042; 970; 831 et 790 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +28.1 +/-0.8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 50

Enantiomère B de de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3 mais à partir de 2-((2E)-3-chloro-2-propènyl)-3,4,5-trifluoro-benzène on obtient l'énantiomère B de de l'acide 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1-[(2E)-3-(3,4,5-trifluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide fondant à 148°C .

Spectre de masse IE : m/z=502 M+. ; m/z=171 C9H6F3+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2940; 1620; 1529; 1509; 1442; 1359; 1232; 1042; 970; 831 et 790 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.4 +/-0.6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 51

Enantiomère A l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,3-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=483 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1706; 1621; 1584; 1509; 1489; 1473; 1231; 1146; 1030; 831; 784 et 716 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -25.1 +/-0.8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 52

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,3-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,3-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2941; 1706; 1621; 1584; 1509; 1489; 1473; 1231; 1146; 1030; 831; 784 et 716 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.2 +/-0.9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 53

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,5-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère A de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE :m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2937; 1708; 1619; 1586; 1509; 1470; 1430; 1231; 1122; 1030; 990; 857; 831 et 672 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.4 +/-0.7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 54

Enantiomère B de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 3,5-difluorobromobenzène on obtient l' énantiomère B de l'acide 1-[3-(3,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IE : m/z=482 M+. ; m/z=151 C9H5F2+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2937; 1708; 1619; 1586; 1509; 1470; 1430; 1231; 1122; 1030; 990; 857; 831 et 672 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.7 +/-1 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 55

Enantiomère A de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,5-dichlorobromobenzène on obtient l' énantiomère A de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=515 MH+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1709; 1621; 1509; 1468; 1231; 1096; 1031; 830; 786 et 600 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.5 +/-0.9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 56

Enantiomère B l'acide 1-[3-(2,5-diclorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 23 mais à partir de 2,5-dichlorobromobenzène on obtient l' énantiomère B de l'acide 1-[3-(2,5-dichlorophényl)-2-propynyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée) sous la forme d'un solide.

Spectre de masse IC : m/z=515 MH+ ; m/z=287 C17H20N2OF+ pic de base

Spectre Infra-rouge KBr: 2928; 1709; 1621; 1509; 1468; 1231; 1096; 1031; 830; 786 et 600 cm-1

$[\alpha]_D^{20}$ = +27.5 +/-0.9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm]

Exemple 57

Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl) thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 106°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 29,1 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2940; 1704; 1621; 1606; 1509; 1463; 1233; 1144; 990; 830 et 785 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 504 (M+); 345 (M - C7H5F2S)+ pic de base.

Le (.+.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,3-difluoro-benzène. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE m/z 518 (M+).

Le 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,3-difluoro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 58

Enantiomère B (lévogyre) de l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+.-)-1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) l'acide 1-[2-[(2,6-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 86°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 29,3 +/- 0,8 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2940; 1704; 1621; 1606; 1509; 1463; 1233; 1144; 990; 830

et 785 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 505 (MH+) pic de base.

Exemple 59

Enantiomère A (dextrogyre) de) l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl) thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-

pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 79°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 22,3 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2939; 1706; 1621; 1569; 1509; 1450; 1362; 1230; 1141; 1095; 1034; 830; 806; et 575 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 537 (MH+) pic de base.

Le (.+-.)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,4-dichloro-benzène. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE m/z 550 (M+)

Le 2-[(2-bromo-éthyl)thio]-1,4-dichloro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 60

Enantiomère B (lévogyre) l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (lévogyre) l'acide 1-[2-[(2,5-dichlorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant à 67°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 22,6 +/- 0,7 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2939; 1706; 1621; 1569; 1509; 1450; 1362; 1230; 1141; 1095; 1034; 830; 806; et 575 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 537 (MH+) pic de base.

Exemples 61 et 62

Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,370 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 15 / 0.15/ 0.05 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,150 g d'une poudre blanche. Cette poudre est ensuite purifiée sur la même colonne en éluant avec une phase mobile [méthanol/TEA/acide Acétique (100/0.05/0.05 en volumes)] à un débit de 100 ml/min. Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,060 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = +54,5 +/- 1,2 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3428; 2959; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1355; 1231; 1148; 1029; 975; 830 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)+.

Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,080 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -24,6 +/- 0,8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre IR (KBr) 3415; 2955; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1355; 1231; 1199; 1030; 975; 830 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)+.

L'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 64 et 65, mais à partir de l'énantiomère A du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une huile jaune;

Spectre de masse IE : m/z = 500 (M+),

Exemples 63 et 64

Diastéréoisomères B (Lévogyre) et D (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit aux exemples 62 et 63, mais à partir du sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), on obtient :

Le diastéréoisomère B (Lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis

concentré sous vide pour donner 0,130 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -53.1 +/-1.0 [methanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 2938; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1354; 1230; 1198; 1029; 974; 830 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)+.

Le diastéréoisomère D (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,100 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 24,8 +/- 0,7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3397; 2958; 1622; 1591; 1509; 1491; 1429; 1355; 1230: 1199; 1029; 975; 831 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 501 (MH)+.

Le sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,56 g (1,088 mmol) de 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée)en solution dans 120 cm3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 9,14 cm3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 N. Après 16 heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris avec 50 cm3 d'eau. On ajuste le pH à une valeur voisine de 7 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner

7 g d'un résidu qui est repris avec 50 cm3 de méthanol. Le NaCl en suspension est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,2 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (80 / 20 en volumes) + 0,5 % de NH4OH]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,464 g de sel de sodium de l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue jaune pâle;

Spectre de masse IE : m/z = 522 (M+),

Le 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 71 et 72, mais à partir de l'énantiomère B du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une huile jaune qui se solidifie;

Spectre de masse IE : m/z = 500 (M+),

Les énantiomères A et B du 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (de configuration absolue non déterminée) peuvent être préparés de la manière suivante :

Le (.+-.)-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de méthyle (2,55 g) est injecté sur une colonne de 8 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 1200 g de phase stationnaire chirale: WHELK OI,SS TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / Mtbe/méthanol /éthanol/ TEA (76 / 20 / 2 /2 / 0.1 en

volumes)] à un débit de 140 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

L'énantiomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 1,15 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 23,6 +/- 0,9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre de masse IE : m/z = 460 (M+), 359 (M - C5H9O2)+, 57 (C4H9+).

L'énantiomère B (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 1,25 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 21,4 +/- 0,8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre de masse IE : m/z = 460 (M+), 359 (M - C5H9O2)+, 57 (C4H9+).

Exemple 65

Enantiomère A (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (lévogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl) thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 110°C et 113°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 17,8 +/- 0,6 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2955; 1620; 1509; 1483; 1230; 1188; 1032; 908; 825; 810; 785 et 757 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 519 (MH+) pic de base.

Le (.+-.)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du 2-[(3-bromopropyl)thio]-1,4-difluoro-benzène. On obtient une huile orange ;

Spectre de masse IE : m/z 532 (M+).

Le 2-[(3-bromopropyl)thio]-1,4-difluoro-benzène peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 66

Enantiomère B (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère B (dextrogyre) du sel de sodium de l'acide 1-[3-[(2,5-difluorophényl)thio]propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc fondant entre 121°C et 123°C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 18,8 +/- 0,8 [méthanol (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2955; 1620; 1509; 1483; 1230; 1188; 1032; 908; 825; 810; 785 et 757 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 519 (MH+) pic de base.

Exemple 67

L'acide 1-[2-[(2-pyridinyl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon les procédés décrit aux exemples 1 et 2, mais à partir du 2-[(2-bromoéthyl)thio]-pyridine, on obtient une huile orange ;

Spectre de masse ES : m/z = 470 (MH+) pic de base.

Le 2-[(2-bromoéthyl)thio]-pyridine peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 68

Enantiomère A (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir de (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle, on obtient l'énantiomère A (dextrogyre)de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino] éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 28,5 +/- 0,7 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2929; 1635; 1621; 1531; 1510; 1231; 1187; 1030; 830 et 786 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 488 (MH+) pic de base.

Le (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

A 1,9 g (2,77 mmol) 1-[2-[(2,5-difluorophényl)[(2-nitrophényl)sulfonyl]amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle en solution dans 60 cm3 de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 1,65 cm3 de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) et 1,16 cm3 de mercaptoéthanol. Après 5 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est coulé sur 600 cm3 d'eau puis extrait par 4 fois 200 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 200 cm3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,67 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / méthanol (95 / 5 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,58 g d'une huile jaune qui est à nouveau purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle (9 / 1 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,76 g de (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle sous forme d'une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IE : m/z 501 (M+).

Le 1-[2-[(2,5-difluorophényl)[(2-nitrophényl)sulfonyl]amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 2, mais à partir du N-(2-bromo-éthyl)-N-(2,5-difluoro-phényl)-2-nitro-benzènesulfonamide. On obtient une huile jaune pâle ;

Spectre de masse IC : m/z 687 (MH+).

Le N-(2-bromoéthyl)-N-(2,5-difluorophényl)-2-nitro-benzénesulfonamide peut être préparé selon le procédé décrit dans le brevet WO200240474-A2.

Exemple 69

Enantiomère B (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 3, mais à partir du (.+-.)-1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidine carboxylate de méthyle on obtient l'énantiomère B (dextrogyre)de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)amino] éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée) sous forme d'un solide blanc;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 40,5 +/- 0,9 [dichlorométhane (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) cm-1 2929; 1635; 1621; 1531; 1510; 1231; 1187; 1030; 830 et 786 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 488 (MH+) pic de base.

Exemples 70 et 71

Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,367 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (85 / 15 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 90 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,161 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 63,7 +/- 1,7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (CH2Cl2) 3593; 1718; 1621; 1503; 1491; 1421; 1355; 1231; 1185; 1117; 1068; 1036; 975 et 835 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)+.

Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,0137 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ de signe négatif dans le méthanol [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)];

Spectre IR (CH2Cl2) 3587; 1723; 1621; 1503; 1491; 1421; 1355; 1231; 1117; 975; 897 et 836 cm-1.

Spectre de masse ES m/z = 517 (MH)+.

L'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,51 g (1,165 mmol) de dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) en solution dans 25 cm3 de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,354 g de triéthylamine, 0,74 g de triacétoxyborohydrure de sodium et une solution de 0,294 g de (E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-propènal. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec

sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,82 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : chloroforme / méthanol / NH4OH aqueux 28% (12 / 2,25 / 0,38 en volumes)]. Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,42 g l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une huile jaune;

Spectre de masse IE : m/z 516 (M+).

Le dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,604 g (1,3 mmol) 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinedicarboxylate de 1,1-diméthyléthyle (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) en solution dans 20 cm3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 16 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique 4 N dans le dioxane. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,64 g d'un solide jaune qui est trituré avec 10 cm3 de diéthyle éther. Après filtration, le solide est lavé avec 10 cm3 de diéthyle éther puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,6 g de dichlorhydrate de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide jaune;

Spectre de masse IE m/z 437 (M+).

Le 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration

absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 2,3 g (5,12 mmol) de l'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedi carboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée) en solution dans 185 cm3 de diméthylsulfoxyde, on fait buller à une température voisine de 20°C, de l'oxygène jusqu'à saturation pendant 20 minutes. On ajoute ensuite 1,32 g (11,78 mmol) de tert-butylate de potassium en solution dans 84 ml de tert-butanol. On fait à nouveau buller l'oxygène pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C. On ajoute goutte à goutte 540 cm3 d'eau en maintenant la température voisine de 20°C, on ajuste le pH à une valeur comprise entre 5 et 6 par addition de 1,5 cm3 d'acide acétique puis on ajoute 250 cm3 d'eau. Le mélange réactionnel est extrait avec 4 fois 250 cm3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 250 cm3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,14 g d'une huile jaune qui est reprise avec 40 cm3 de diéthyle éther. La phase éthérée est lavée avec 2 fois 20 cm3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,27 g de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue jaune pâle;

Spectre de masse IE : m/z 464 (M+).

L'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 2,78 g (6 mmol) de l'énantiomère A du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée) en solution dans 230 cm3 de dioxane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 50 cm3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 5 N. Après 18 heures d'agitation au reflux, le mélange réactionnel est refroidi puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est repris avec 700 cm3 d'eau. On ajuste le pH à une valeur voisine de 4 par addition d'acide citrique. Après 4 heures à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, le solide est lavé avec 3 fois 50 cm3 d'éther isopropylique puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 43°C pour donner 2,3 g de l'énantiomère A de 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) (de configuration absolue non déterminée), sous forme d'un solide blanc;

Spectre de masse IE : m/z 448 (M+).

Les énantiomères A et B du du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée) peuvent être préparés de la manière suivante :

Le du (.+-.)-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (2,55 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 800 g de phase stationnaire chirale: WHELK OI,SS TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [heptane / MTBE/méthanol /isopropanol/ TEA (74 / 20 / 1 /4 / 0.1 en volumes)] à un débit de 120 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

L'énantiomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,46 g d'une huile incolore ;

Spectre de masse IE m/z = 462 (M+), 361 (M - C5H9O2)+, 57 (C4H9+).

$[\alpha]_D^{20}$ = +18,8 +/- 0,6 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

L'énantiomère B (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,217 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -18,4 +/- 0,8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre de masse : IE m/z = 462 (M+), 361 (M - C5H9O2)+, 57 (C4H9+).

Exemples 72 et 73

Diastéréoisomères B (Lévogyre) et D (Dextrogyre) de l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

En opérant selon le procédé décrit aux exemples 70 et 71, mais à partir de l'acide l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée), on obtient :

Le diastéréoisomère B (Lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,192 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -68,3 +/- 0,9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

$[\alpha]_D^{20}$ =-48,3 +/- 0,9 [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3431; 1621; 1503; 1491; 1231; 1117; 977 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)+.

Le diastéréoisomère D (Dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,198 g d'une huile incolore ;

$[\alpha]_D^{20}$ = +11,8 +/- 0,8 [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre IR (KBr) 3401; 1715; 1621; 1503; 1491; 1456; 1231; 1116; 973; 832 et 728 cm-1.

Spectre de masse ES : m/z = 517 (MH)+.

l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 71 et 72, mais à partir de l'énantiomère B du 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl) propyl]-1,3-pyrrolidinedicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 3-méthyle (de configuration absolue non déterminée), on obtient une meringue beige ;

Spectre de masse IE m/z = 516 (M+).

Exemples 74 et 75

Diastéréoisomères A (dextrogyre) et C (lévogyre) de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,230 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de

longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère A (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,072 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = +48,9 +/- 1,0 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 2927; 2856; 1715; 1622; 1598; 1497; 1427; 1355; 1263; 1231; 1198; 1142; 1030; 831; 813 et 789 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C8H7F2)+, 343 (361 - H2O)+.

Le diastéréoisomère C (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide pour donner 0,052g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -24,0 +/- 0,8 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)];

Spectre IR (KBr) 3420; 2958; 1717; 1622; 1598; 1497; 1427; 1355; 1263; 1231; 1198; 1142; 1031; 831; 812 et 789 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C8H7F2)+, 343 (361 - H2O)+.

de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidine carboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,03 g de Palladium sur charbon à 10%, on ajoute à température ambiante, sous atmosphère d'argon, 25 cm3 de

méthanol et 0,3 g (0,6 mmol) d'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée). Le milieu réactionnel est purgé 5 fois à l'argon puis hydrogéné sous pression de 2 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite®, la Célite® est rincée par 3 fois 25 cm3 de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,26 g de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une laque jaune;

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+).

Exemples 76 et 77

Diastéréoisomères B (lévogyre) et D (dextrogyre) de l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidine carboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) (0,600 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère B (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,472 g d'une poudre blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ de signe négatif dans le DMSO [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3431; 2950; 1622; 1510; 1497; 1459; 1427; 1355; 1266; 1242; 1230; 1187; 1144; 1080; 1031; 832 et 817 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C8H7F2)+, 343 (361 - H2O)+.

Le diastéréoisomère D (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,113 g d'une poudre blanche.

$[\alpha]_D^{20}$ de signe positif dans le DMSO [DMSO, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre IR (KBr) 3418; 2953; 1622; 1593; 1509; 1497; 1467; 1427; 1384; 1355; 1266; 1231; 1197; 1142; 1069; 831 et 813 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 502 (M+), 361 (M - C8H7F2)+, 343 (361 - H2O)+.

L'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé de la manière suivante :

A 0,15 g de Palladium sur charbon à 10%, on ajoute à température ambiante, sous atmosphère d'argon, 125 cm3 de méthanol et 1,5 g (3 mmol) d'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée). Le milieu réactionnel est purgé 5 fois à l'argon puis hydrogéné sous pression de 2 bars d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur Célite®, la Célite® est rincée par

3 fois 100 cm3 de méthanol puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,31 g d'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée), sous forme d'une meringue beige;

Spectre de masse IE m/z = 502 (M+).

Exemples 78 et 79

Diastéréoisomères A (lévogyre) et C (dextrogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) (0,170 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère A (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,057 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 45,6 +/- 0,9[méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3415; 1717; 1622; 1509; 1484; 1355; 1262; 1231; 1187; 1082; 1060; 1030; 908; 830; 804 et 757 cm-1.

Spectre de masse IC m/z = 521 (MH)+, 503 (MH+ - H2O).

Le diastéréoisomère C (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,059 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 19,9 +/- 0,7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)];

Spectre IR (KBr) 3409; 1716; 1622; 1509; 1484; 1355; 1262; 1231; 1188; 1081; 1060; 1030; 908; 830; 805 et 757 cm-1.

Spectre de masse IC : m/z = 521 (MH)+, 503 (MH+ - H2O).

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères A et C de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 70 et 71, mais à partir de l'énantiomère B de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, on obtient un solide beige;

Spectre de masse IE : m/z = 520 (M+),

Exemples 80 et 81

Diastéréoisomère B (dextrogyre) et D (lévogyre) de l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (configuration absolue non déterminée)

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) (0,100 g) est injecté sur une colonne de 6 cm de diamètre et de 30 cm de longueur contenant 600 g de phase stationnaire chirale: CHIROBIOTIC TM d'une granulométrie de 10 µm. L'élution est effectuée avec une phase mobile [H2O / THF / TEA/ acide Acétique (80 / 20 / 0.1/ 0.1 en volumes)] à un débit de 100 ml/min, la détection est effectuée par UV à 254 nm.

Le diastéréoisomère B (dextrogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en première position est récupéré puis concentré sous vide, puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,057 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = + 42,3 +/- 0,9 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)] ;

Spectre IR (KBr) 3414; 1717; 1622; 1509; 1484; 1356; 1261; 1231; 1188; 1082; 1060; 1027; 908; 861; 805 et 757 cm-1.

Spectre de masse IE : m/z = 520 (M)+, 361 (M - C7H5SF2)+. 343 (361 - H2O)+.

Le diastéréoisomère D (lévogyre), de configuration absolue non déterminée, élué en seconde position est récupéré puis concentré sous vide puis cristallisé en présence d'eau pour donner 0,059 g d'une meringue blanche ;

$[\alpha]_D^{20}$ = - 20,5 +/- 0,7 [méthanol, (c = 0,5), 589 nm)]

Spectre IR (KBr) 3414; 1717; 1622; 1509; 1484; 1355; 1261; 1231; 1188; 1082; 1028; 908; 804 et 757 cm-1.

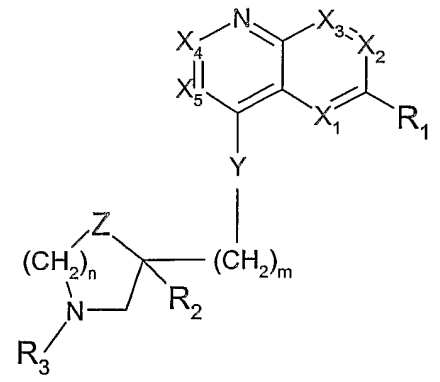
Spectre de masse IE : m/z = 520 (M)+, 361 (M - C7H5SF2)+. 343 (361 - H2O)+.

L'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]- 3-pyrrolidinecarboxylique (mélange des 2 diastéréoisomères B et D de configuration absolue non déterminée) peut être préparé comme décrit aux exemples 70 et 71, mais à partir de l'énantiomère A du l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio] éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxylique, on obtient un solide beige;

Spectre de masse IE m/z = 520 (M^+).

REVENDICATIONS

1) Un dérivé de quinoléine-4-substituée, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale



(I)

dans laquelle :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement >C-R'_1 à >C-R'_5, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétéroaryle ou hétéroarylthio mono ou bicyclique, OH, SH, alcoyloxy, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluoro-méthylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, acyl, acyloxy, acylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxy-carbonyle, nitro, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquels Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique,

carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme précédemment,

ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, hétérocyclylméthyloxy, ou bien R_1 peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure $-C_mF_{2m+1}$, $-SC_mF_{2m+1}$ ou $-OC_mF_{2m+1}$ pour lesquels m est un entier de 1 à 6 ou bien R'_5 peut également représenter trifluoracétyle ;

m est égal à 1, 2 ou 3 ;

n est égal à 0,1 ou 2 ;

Y représente un groupe CHR, CO, CROH, $CRNH_2$, CRF ou CF_2, R étant un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (C_{1-6}) ;

Z représente un groupe CH_2, ou bien Z représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe SO ou un groupe SO_2 et, dans ce cas, n est égal à 2 ;

R_2 représente un radical $-CO_2R$, $-CH_2CO_2R$, $-CH_2-CH_2CO_2R$, $-CH_2OH$ ou $-CH_2-CH_2OH$; R étant tel que défini plus haut ;

R_3 représente un radical phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-$(cycloalcoyle)_2$, acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-$(phényle)_2$, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle,

hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylsulfinyle, hétéroarylalcoylsulfonyle, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétéroaryle mono ou bicyclique, ou l'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S et N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétéroaryle mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou bien $R°_3$ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle dont la partie hétéroaryle est mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonyl-alcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylsulfinylalcoyle, hétéroarylsulfonylalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, hétéroarylsulfinyle, hétéroarylsulfonyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R_3 représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, (les parties hétéroaryle citées ci-avant étant mono ou bicycliques), ou bien $R°_3$

représente un radical -CF_2-phényle ou -CF_2-hétéroaryle mono ou bicyclique,
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle,
étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

2) Un dérivé de formule générale (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce que :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont tels que définis à la revendication 1 ;

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;

Y représente un radical CH_2, CHOH, CHF, $CHNH_2$ ou C=O ;

m est égal à 1 ;

n est tel que défini à la revendication 1 ;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini à la revendication 1, et

R_3 représente un radical alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente alcoyloxy, alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle)$_2$, phénoxy, phénylthio, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, phénylalcoylamino, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, hétéroaryleoxy, hétéroarylthio, hétéroarylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl amino, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl amino, hétéroarylcarbonyle, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, hétéroarylalcoylamino, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquels Ra et Rb sont définis comme dans la revendication 1, ou bien $R°_3$ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, hétéroarylthio, ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétéroaryl aminoalcoyle, ou bien $R°_3$ représente un radical -CF_2-phényle ou -CF_2-hétéroaryle,

étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués comme envisagé dans la revendication 1,

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les

mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

3) Un dérivé de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 représentent respectivement >C-R'_1 à >C-R'_5,

R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 et R'_5 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou un radical méthylène substitué par alcoyloxy ;
Y représente un radical CH_2, CHOH, CHF, $CHNH_2$ ou C=O ;

m est égal à 1 ;

n est tel que défini à la revendication 1 ;

Z est un groupe CH_2 ou un atome d'oxygène et dans ce dernier cas, n est égal à 2 ;

R_2 est tel que défini à la revendication 1, et

R_3 représente un radical alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoylène et $R°_3$ représente cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, phénoxy, phénylthio, phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio, hétéroaryloxy, hétéroarylthio, hétéroarylalcoyloxy, hétéroarylalcoylthio, ou bien $R°_3$ représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalcoyle, phénylthioalcoyle, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle, phénoxyalcoyle, , hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, hétéroarylthio, ou phénylthio, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle,
ou bien $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phényle, phénylalcoyle, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle,

hétéroaryle mono ou bicyclique, hétéroarylalcoyle, hétéroaryloxyalcoyle, hétéroarylthioalcoyle, les parties hétéroaryle citées plus haut étant mono ou bicycliques,
étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou hétéroaryle mentionnés ci-dessus sont éventuellement substitués comme envisagé dans la revendication 1,

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

4) L'un quelconque des dérivés de formule générale (I) selon la revendication 1, dont les noms suivent :

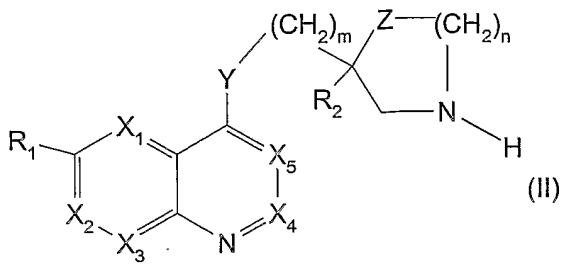
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]- 3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide-1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-fluoro-6-méthoxy-quinoléin-4-yl)-propyl]-azétidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-

carboxylique ;

- l'acide 1-[(E)-3-(2,5-difluoro-phényl)-allyl]-3-[3-hydroxy-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenylsulfanyl)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phenyloxy)-éthyl]-3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)-éthyl]- 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pyrrolidine-3-carboxylique ;
- l'acide 1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 3-[3-(3-chloro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-1-[(2E)-3-(2,5-difluorophényl)-2-propènyl]-3-pyrrolidine carboxylique ;
- l'acide 1-[3-(2,5-difluorophényl)propyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)]-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;
- l'acide 1-[2-[(2,5-difluorophényl)thio]éthyl]-3-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-4-quinoléinyl)-3-hydroxypropyl]-3-pyrrolidinecarboxylique ;

sous ses formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

5) Procédé de préparation des dérivés de formule générale (I) telle que défini à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R_3 définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinoléine 4- substituée de formule générale :



(II)

dans laquelle X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, R_1, R_2, Y, Z, m et n sont définis comme à la revendication 1, R_2 étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy, suivie le cas échéant de l'élimination du groupe protecteur du radical carboxy, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti, et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

6) Un procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R_3 sur l'azote hétérocyclique s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

$$R_3\text{-}X \quad (II_a)$$

dans laquelle R_3 est défini comme à la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle.

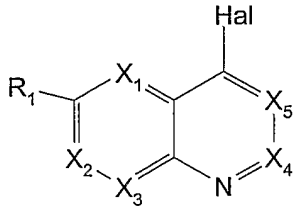
7) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque $R°_3$ représente un radical -alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoyle et $R°_3$ représente un radical -C≡C-Rd dans lequel Rd est tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue par condensation d'un halogénure d'alcynyle de formule HC≡C-alk-X pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical Rd approprié.

8) Un procédé selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que lorsque R_3 représente un radical

-alk-$R°_3$ pour lequel alk est un radical alcoyle et $R°_3$ représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétéroaryloxy, hétéroarylthio ou hétéroarylamino, on effectue la réaction par construction de la chaîne en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, puis soit en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure $R°_3H$ ou $R°_3H_2$,
soit en faisant agir directement le dérivé aromatique dans des conditions de déshydratation.

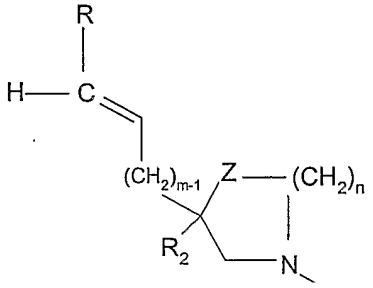
9) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les dérivés de formule générale (I) dans laquelle R_2 est hydroxyméthyle ou hydroxyéthyle sont préparés par action d'un agent de réduction approprié sur un dérivé pour lequel R_2 est carboxy ou carboxyméthyl ou carboxy protégé ou carboxyméthyl protégé.

10) Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (II) pour lesquels Y est un groupe CHR par condensation d'un dérivé hétéroaromatique de formule générale :



(III)

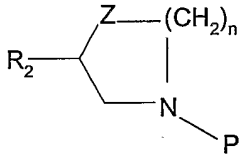
dans laquelle R_1, X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 sont définis comme à la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de formule générale :



(IV)

dans laquelle P est un groupement protecteur et R, Z, m, n et R_2 sont définis comme à la revendication 1 ou R_2 représente un radical protégé si R_2 représente ou porte une fonction acide carboxylique, suivie de l'élimination des groupements protecteurs et/ou suivie de la transformation, par opération subséquente, des substituants du bicycle aromatique de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au dérivé portant le radical R_1, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5 attendu, et, le cas échéant, élimination du ou des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans laquelle R, Z, P, R_2 et n sont définis comme à la revendication 10 et m est égal à 2 ou 3, par condensation sur un dérivé de formule générale :



(V)

dans laquelle n, z et R_2 sont définis comme à la revendication 1 et P défini comme à la revendication 5, d'un produit de formule générale :

$$Hal-(CH_2)_{m-1}-CH=CHR \qquad (VI)$$

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et n et R sont définis comme à la revendication 1.

12) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés de formule générale (IV) dans laquelle R, Z, P, R_2 et n sont définis comme à la revendication 10 et m est égal à 1, en condensant un dérivé de formule générale (V) telle que définie à la revendication 11 sur un produit de type dibromoéthane de formule générale :

$BrCH_2$-CHRBr (VI')

dans laquelle R est défini comme précédemment, puis débromhydrate le produit obtenu.

13) Les dérivés de formule générale (II) telle que définie à la revendication 5.

14) Les dérivés de formule générale (IV) telle que définie à la revendication 10.

15) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.

16) A titre de médicaments, les dérivés de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4.

17) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.